

# 从碳中心到硅中心:手性螺环双膦配体研究的发展

栗艳丽 袁振东 侯燕\*

(河南师范大学化学化工学院 新乡 453007)

**摘要** 手性螺环配体和催化剂已被公认是一类优势手性配体和催化剂。手性螺环配体的相关研究,促进了不对称催化领域的发展。根据螺环中螺原子的不同,将螺环分为碳中心和硅中心的螺环骨架,分别讨论基于碳中心的具有螺[4.4]壬烷骨架、螺二氢茛骨架、螺壬二烯骨架、螺二色烷骨架以及基于硅中心的手性螺环双膦配体的合成及在不对称催化反应中的应用,为今后发展新的不对称催化体系提供了重要参考。

**关键词** 手性螺环双膦配体 螺环骨架 硅中心 不对称催化

## From the Carbon Center to the Silicon Center: Advances of Chiral Spiro Diphosphine Ligands

Li Yanli, Yuan Zhendong, Hou Yan\*

(Institute of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, 453007)

**Abstract** Chiral spiro ligands and catalysts have been recognized as a class of dominant chiral ligands and catalysts. The research on chiral spiro ligands has promoted the development of asymmetric catalysis. According to the difference of spiro atoms in the spiro, the spiro is divided into carbon center spiro skeleton and silicon center spiro skeleton. The synthesis and application of chiral spiro diphosphine ligands based on carbon center with spiro[4.4]nonane skeleton, spirobiindane skeleton, spirononadiene skeleton, spirobichroman skeleton and silicon center are discussed respectively. It provides an important reference for developing new asymmetric catalytic systems in the future.

**Keywords** Chiral spiro biphosphine ligand, Spiral skeleton, Silicon center, Asymmetric catalysis

手性化合物广泛存在于自然界中,并与我们的社会生活休戚相关。除了从天然产物中提取与分离外,人工合成也是获取手性化合物的常见途径。金属参与的不对称催化反应是合成手性化合物的重要方法之一,并已在手性医药、农药、香料以及功能材料等的合成中取得了不可替代的应用价值。不对称催化反应的关键是设计和合成具有高催化活性和高对映选择性的催化剂,而其中与金属配位的手性配体是手性催化剂产生不对称诱导和控制立体化学的根源<sup>[1]</sup>。因此,寻找和发现新颖配体骨架并开展新型高效的手性配体及催化剂的设计合成是不对称催化反应研究的核心内容。

类型丰富的手性配体被设计和合成,其中

具有 $C_2$ -对称性的手性螺环配体展现出优异的催化活性和对映选择性,在不对称催化领域已经发展成为“优势骨架”<sup>[2]</sup>。迄今为止,手性螺环配体的骨架已经由多手性的螺[4.4]壬烷骨架发展到只具有单一手性的螺二氢茛和螺[4.4]壬二烯等螺环骨架类型,从手性碳中心螺环骨架发展出了手性硅中心螺环骨架,形成了包括手性螺环单膦配体、双膦配体、膦氮配体、双氮配体等丰富的手性配体库<sup>[3]</sup>。有鉴于此,本文按照配体螺环骨架类型对常见的手性螺环双膦配体进行分类,讨论相应配体的合成和所参与的不对称催化反应,以期对相关领域的研究人员提供参考。

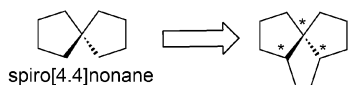
\* 联系人,侯燕 E-mail: houyan@htu.edu.cn

2023-05-05 收稿,2023-06-28 接受

# 1 基于碳中心的手性螺环双膦配体

## 1.1 具有螺[4.4]壬烷骨架的手性双膦配体

螺[4.4]壬烷是具有  $C_2$ -对称性的简单非手性螺环化合物,如果在它的 1,6-位引入取代基,则该分子将成为同时具备中心手性和轴手性的化合物分子(图式 1)。自上个世纪 90 年代起,螺[4.4]壬烷逐渐引起了化学家们的注意,并首次应用于不对称催化反应。酮的不对称氢化是制备手性醇的最有效的方法之一。1992 年, Kumar 等<sup>[4]</sup>采用光学活性 *cis,cis*-螺[4.4]-1,6-壬二醇与四氢化铝锂组合成手性还原剂,实现了对简单酮的不对称还原,以高达 98% *ee* 的对映选择性得到相应的醇产物。这一开创性的工作充分显示了螺环骨架优良的不对称诱导效果,但他们并未进一步将该螺环骨架分子发展成手性配体。

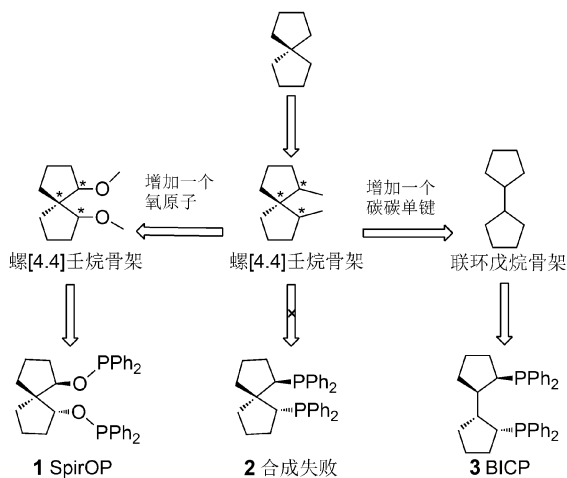


图式 1 螺[4.4]壬烷的 1,6-位引入取代基

Scheme 1 The 1,6-position introduced substituents of spiro [4.4] nonane

1996 年, Keay 等<sup>[5]</sup>将螺[4.4]壬烷-1,6-二醇作为手性辅基,在环戊二烯的不对称 Diels-Alder 反应中,对映选择性高达 97% *ee*。自此,螺[4.4]壬烷骨架为手性配体的设计合成提供了新的骨架选择。这些先期工作不仅证明了手性螺环化合物作为手性诱导底物在不对称合成领域具有优异的表现,同时螺环上两个羟基取代基为后来螺环配体设计提供了基础。

Jiang 和 Chan 等是最早试图合成基于螺[4.4]壬烷骨架的手性螺环双膦配体的科学家。遗憾的是,他们发现难以在螺[4.4]壬烷的 1,6-位引入二苯基膦基团,实验均以失败告终(图式 2)。1997 年,为削弱立体位阻对引入二苯基膦基团的障碍,他们<sup>[6]</sup>采用在螺[4.4]壬烷和磷原子之间加入氧原子的策略,成功合成了手性螺环氧膦配体 SpirOP (**1**)。该配体易于制备,分子中的刚性骨架在一定程度上弥补了 C—O—P 键产生的挠性,因而能够有效地控制产物的立体构型。把双氧膦配体 (*R*)-SpirOP 制成相应的铑催化剂 [Rh(*R*-SpirOP)(COD)]PF<sub>4</sub>,成功地用于催化  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和氨基酸衍生物的不对称氢化反应(图式



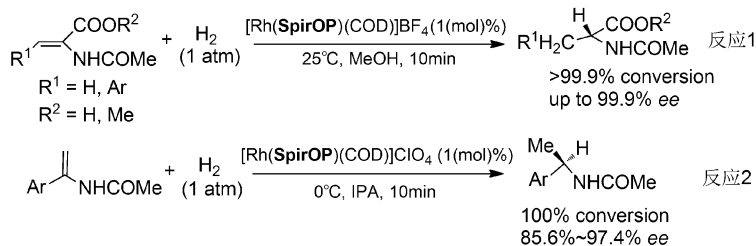
图式 2 具有螺[4.4]壬烷骨架的手性双膦配体的合成尝试

Scheme 2 Attempts to synthesize chiral diposphine ligand with spiro [4.4] nonane skeleton

3,反应 1),这是手性螺环配体在不对称催化领域首次崭露头角。1999 年, Chan 等<sup>[7]</sup>又将 SpirOP 应用于简单的  $\alpha$ -取代烯酰胺的不对称催化氢化反应中,以 [Rh(*R*-SpirOP)(COD)]ClO<sub>4</sub> 为手性催化剂,产物的对映选择性高达 97.4% *ee* (图式 3,反应 2)。实验结果表明双氧膦配体中刚性的螺环结构可稳定催化剂及其反应过渡态的空间构象,进而提高催化剂的对映选择性。1997 年, Zhang 等<sup>[8]</sup>则是在螺[4.4]壬烷的两个环戊烷之间增加一个碳碳单键,使之成为联环戊烷骨架,从而设计合成了一类新颖结构的手性双膦配体 BICP (**3**)。但是,该配体不属于手性螺环配体,不过也在一定程度上解决了螺[4.4]壬烷骨架刚性过大的问题。

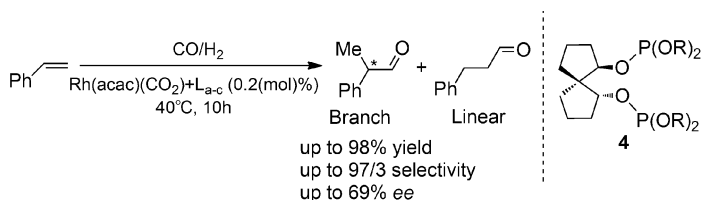
随后, Jiang 和 Chan 等又发展了其他具有 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架的手性螺环配体。1998 年,他们等<sup>[9]</sup>将 SpirOP 中磷原子上的两个苯基替换成了联苯二酚,希望通过改变磷原子上芳基的体积,改变位阻大小,来获得对映选择性更好的螺[4.4]壬烷亚磷酸酯配体 **4**。该配体应用于铑金属催化芳基烯炔的不对称氢甲酰化,区域选择性较好(最高达到 97:3),但对映选择性较差,最高仅达到 69% *ee* (图式 4)<sup>[10]</sup>。

2004 年, Jiang 等<sup>[11]</sup>将手性螺[4.4]壬烷-1,6-二胺与二苯基氯化膦反应设计合成了磷原子与氮原子直接相连的螺[4.4]壬烷亚次磷酸酰胺配体 SpiroNP (**5**),并成功地应用于不对称催化反应。在铑催化的  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和氨基酸衍生物的不对称氢化反应中, SpiroNP 具有比 SpirOP 更高的对



图式 3 手性螺环双膦配体 SpirOP 的应用

Scheme 3 Application of chiral spiro diphosphine ligand SpirOP

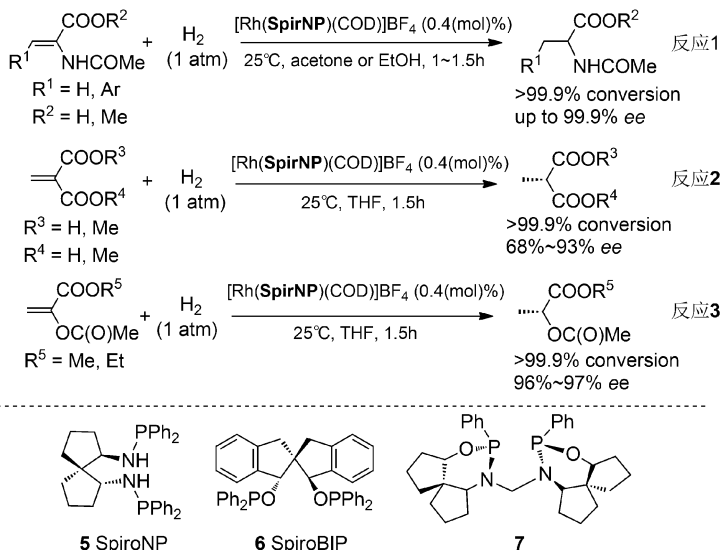


图式 4 螺[4.4]壬烷亚磷酸酯配体的应用

Scheme 4 Application of spiro [4.4] nonane phosphite ligands

映选择性(图式 5, 反应 1)。随后, 他们又将 SpiroNP 应用于衣康酸和其他  $\alpha, \beta$ -不饱和羧酸的不对称催化氢化中, 产物的对映选择性高达  $97\%$  ee(图式 5, 反应 2 和 3)。Jiang 和 Chan 等首次尝试将螺环结构引入到手性配体中, 设计和发展了基于螺[4.4]壬烷骨架的双氧膦配体 SpirOP 和双亚磷酰胺配体 SpiroNP 等系列手性螺环配体。

研究发现, 该螺环配体的螺碳结构赋予了手性配体独特的刚性和稳定性, 氧膦结构又成功地给予了配体一定的柔性, 使其在不对称氢化中显示出十分优异的活性和选择性。他们为基于螺环骨架手性配体的合成提供了新思路、新方法, 从而推动了手性催化发展的进程。自此, 发展手性螺环配体成为了 21 世纪不对称催化领域的研究热点。



图式 5 手性螺环双膦配体 SpirNP 的应用

Scheme 5 Application of chiral spiro diphosphine ligand SpirNP

2006 年, Chen 等<sup>[12]</sup> 在配体 SpirOP 的 1,6-二取代螺[4.4]壬烷结构基础上引入苯并环, 形成新的手性螺环配体 SpiroBIP (6) (图式 5), 但是该配体骨架的变动并没有带来配体手性控制能力的

提高, 相反地, SpiroBIP 在铑催化的  $\alpha, \beta$ -不饱和氨基酸衍生物的不对称氢化反应中的对映选择性 ( $67\% \sim 93\%$  ee) 不如 SpirOP。2009 年, Keay 等<sup>[13]</sup> 报道了同时拥有两个螺[4.4]壬烷骨架的双亚膦

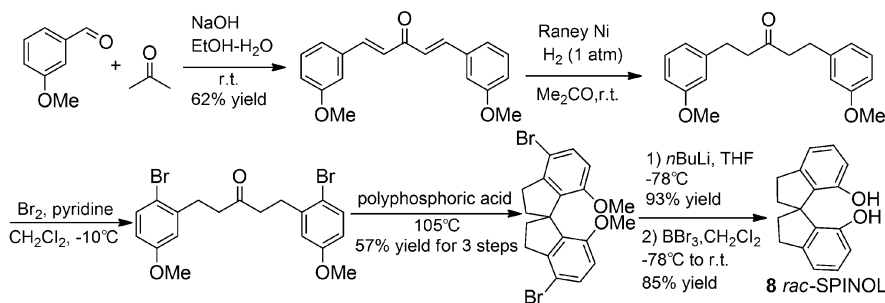
酰胺酯配体 **7** (图式 5) 的合成。该手性配体对空气敏感, 容易被氧化。除了螺环骨架本身的手性外, 该配体的磷原子也具有中心手性, 使得整个配体具有多达 8 个手性中心。然而, 将该配体应用在铑催化的  $\alpha, \beta$ -不饱和氨基酸衍生物的不对称氢化反应中对映选择性很差 (仅有 15% *ee*)。

尽管螺[4.4]壬烷骨架的手性双膦配体在不对称催化氢化反应中取得了一定的研究进展, 但在实际应用中发现, 由于 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架配体含有 1 个手性轴、2 个手性中心, 具有 6 个立体异构体, 对其合成和修饰都比较困难。此外, 螺[4.4]壬烷本身刚性过大, 不利于产物的手性控制。因此, 在当时并未引起足够的重视。科学研究需要经过长期的积累, 才能取得偶然的

突破。虽然现阶段 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架的双膦配体并未取得突出的研究成果, 但也为发展新的手性配体和手性催化剂提供了新的思路。随着研究人员在螺[4.4]壬烷骨架的改造及结构优化上展开了系统的研究, 开发出了具有单一手性的螺二氢茛和螺[4.4]壬二烯等螺环骨架类型, 取得了一系列的成果。

## 1.2 具有螺二氢茛骨架的手性双膦配体

1999 年, Birman 等<sup>[14]</sup> 从间甲氧基苯甲醛出发, 经过 6 步反应合成得到了外消旋的螺二氢茛二酚 SPINOL (**8**, 图式 6), 又通过化学拆分获得了相应的光学对映体, 并指出了该化合物可用于合成各种手性配体, 这为潜在具有螺二氢茛骨架的手性螺环配体的开发指明了研究方向。

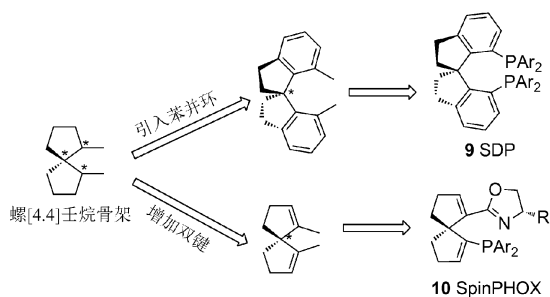


图式 6 SPINOL 的合成

Scheme 6 Synthesis of SPINOL

为减少 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架上的手性中心, 并且增加螺环骨架的刚性和可修饰性, 研究者先后提出两种修饰方案。2003 年, Zhou 等<sup>[15]</sup> 受到螺二氢茛骨架的启发, 通过在螺[4.4]壬烷骨架上引入苯并环使之成为螺二氢茛结构, 从而设计合成了具有螺二氢茛骨架的手性螺环双膦配体 SDP (**9**) 等手性螺环配体。2009 年, Ding 等<sup>[16]</sup> 通过在螺[4.4]壬烷骨架上引入双键使之成为螺[4.4]-1,6-壬二烯结构, 减少了螺[4.4]壬烷骨架上的手性中心, 使整个骨架更容易被官能团化, 从而发展了系列具有螺壬二烯骨架的手性螺环磷-噁唑啉配体 SpinPHOX (**10**) 等手性螺环配体 (图式 7)。

2004 年, Zhou 等发现 SDP 配体 (*S*)-**9b** 在钯催化丙二酸酯类化合物对乙酸 1,3-二苯基烯丙基酯的不对称烯丙基取代反应中也取得了很好的结果, 对映选择性达到 99.1% *ee*<sup>[17]</sup> (图式 8, 反应 1)。2007 年, Zhou 等将 (*R*)-**9a** 成功用于铑催化 1,6-烯炔与硅烷试剂的不对称硅氢化环化反应, 最终能以 41%~93% 的收率和 89%~99.5% *ee* 的

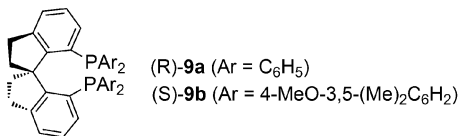
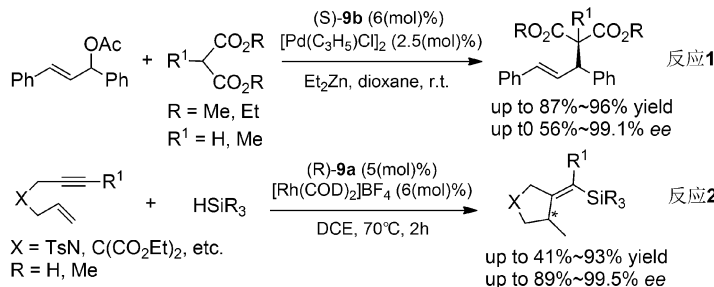


图式 7 螺二氢茛和螺壬二烯骨架及其手性螺环配体

Scheme 7 Spiroindane skeleton and spiro nonadiene skeleton and their chiral spiro ligands

对映选择性得到目标产物<sup>[18]</sup> (图式 8, 反应 2)。

简单酮由于不具备和催化剂中心金属进行配位的附属功能基, 通常难以得到高对映选择性的产物, 因此设计及开发用于简单酮的不对称氢化的高效手性配体一直是不对称合成研究的一个重要任务。1995 年, Noyori 等<sup>[19]</sup> 发现在钌-膦催化反应体系中加入一定量的手性二胺和氢氧化钾的异丙醇溶液, 不仅能够实现简单酮的氢化, 而且由于手性胺添加剂的加入, 产生了双重的不对称

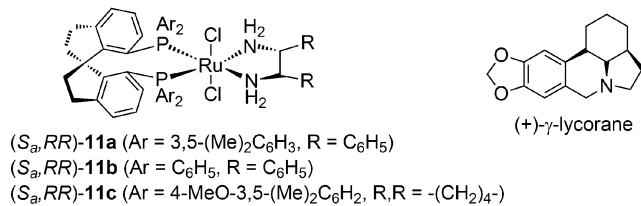
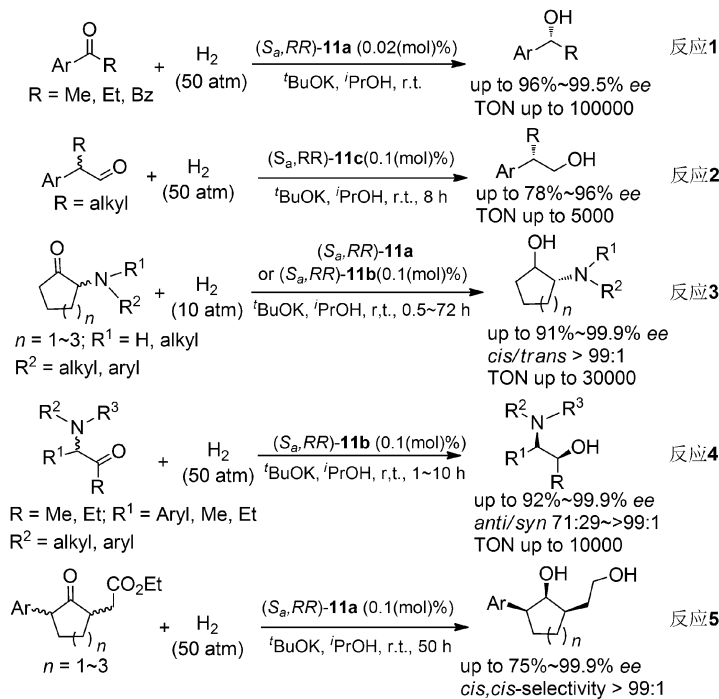


图式 8 手性螺环双膦配体 SDP 的应用

Scheme 8 Application of chiral spiro diphosphine ligand SDP

诱导效果,获得了高光学纯度的取代苄醇。Zhou 等<sup>[15]</sup>发现手性螺环双膦配体 SDP 的双膦-双胺-钌催化剂 (*S<sub>a</sub>*, *RR*)-11a (图式 9) 对潜手性酮的不对称氢化具有很高的立体选择性,表现出了优异

的催化活性,对映选择性高达 96%~99.5% ee,反应的转化数 TON 高达 10<sup>5</sup> (图式 9, 反应 1)。同时,该反应具有很高的区域选择性,只还原羰基而不还原碳碳双键。



图式 9 手性螺环双膦配体 SDP 的双膦-双胺-钌催化剂的应用

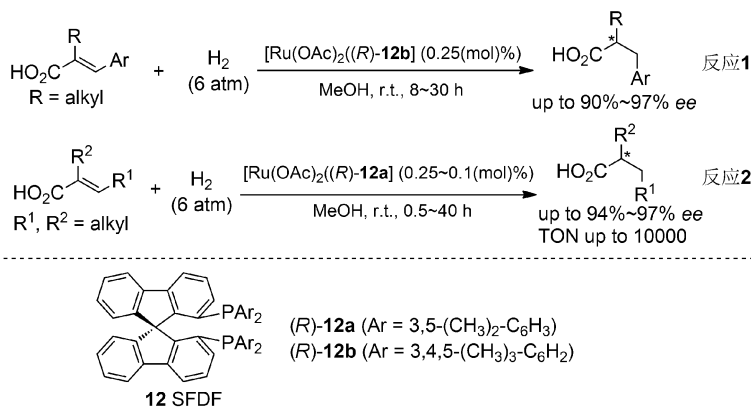
Scheme 9 Application of diphosphine-diamine-ruthenium catalysts for chiral spiro diphosphine ligand SDP

大量的实验结果表明,SDP 的双膦-双胺-钌催化剂对消旋  $\alpha$ -取代醛和酮在动态动力学拆分

条件下的不对称催化氢化反应非常有效,为多样性手性醇的不对称合成提供了新的高效方法。例

如,在消旋  $\alpha$ -烷基取代芳基乙醛的动态动力学拆分的不对称催化氢化中,SDP 与 1,2-环己二胺 (DACH) 组合的手性螺环双膦-双胺-钌催化剂 ( $S_a$ ,  $RR$ )-**11c** 取得了 78%~96%  $ee$  的对映选择性,这是首次实现从醛的不对称催化氢化合成手性伯醇<sup>[20]</sup>(图式 9,反应 2)。

在消旋的  $\alpha$ -氨基取代的环状酮的不对称氢化反应中,SDP 的双膦-钌-双胺催化剂 ( $S_a$ ,  $RR$ )-**11b** 能实现其动态动力学拆分,并给出最好的催化结果,氢化产物  $\beta$ -氨基醇的  $anti$ -/ $cis$ -选择性高达 99:1,对映选择性高达 99.9%  $ee$ ,反应的转化数可达  $3 \times 10^4$ <sup>[21]</sup>(图式 9,反应 3)。对于消旋的非环状  $\alpha$ -氨基取代的脂肪酮,其动态动力学拆分产物的对映选择性高达 99.9%  $ee$ ,顺反异构体比例也高达 99:1,TON 值达  $10^4$ <sup>[22]</sup>(图式 9,反应 4)。基于该不对称合成方法,极大提高了天然产物 (+)- $\gamma$ -石蒜烷的全合成产率。



图式 10 手性螺环双膦配体 SFDF 的应用

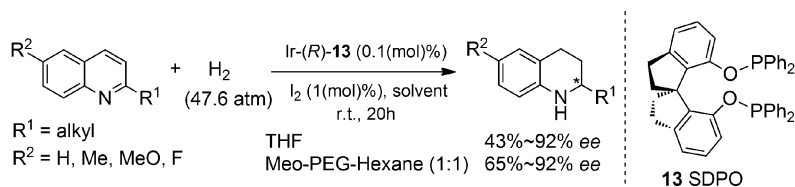
Scheme 10 Application of chiral spiro diphosphine ligand SFDF

2007年,Tang等<sup>[25]</sup>基于螺二氢茛茛碱骨架设计合成了手性螺环次亚膦酸酯配体 SDPO (**13**),并发现催化剂 Ir-( $R$ )-**13** 在 2-位烷基取代的喹啉不

SDP 的双膦-钌-双胺催化剂对消旋  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -双取代环酮的动态动力学拆分也非常有效,以 ( $S_a$ ,  $RR$ )-**11a** 为催化剂在  $\alpha$ -芳基- $\alpha'$ -(2-乙氧基-2-氧代乙基)环酮的不对称氢化反应中也取得了很高的  $cis$ ,  $cis$ -选择性和 75%~99.9%  $ee$  的对映选择性<sup>[23]</sup>(图式 9,反应 5)。

2005年,为得到刚性更强、二面角更大的双膦配体,Zhou等<sup>[24]</sup>在螺二氢茛茛碱的结构基础上再次引入苯并环,使之成为螺二茛茛碱骨架(二面角更接近  $90^\circ$ ),合成了手性螺环配体 SFDP (**12**)(图式 10)。具有螺二茛茛碱骨架的手性螺环双膦配体 ( $R$ )-**12a** 和 **12b** 的醋酸钌催化剂分别在肉桂酸和巴豆酸类型的  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和羧酸的不对称氢化反应中,取得了高达 97%  $ee$  的对映选择性,反应的转化数高达 10000(图式 10,反应 1 和反应 2)。这是钌催化  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和羧酸的不对称氢化反应的最好结果。

对称氢化反应中取得了 94%  $ee$  和 5000 的转化数,这是当时氮杂芳环不对称催化氢化的最高转化数(图式 11)。

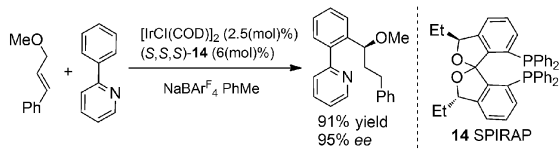


图式 11 手性螺环双膦配体 SDPO 的应用

Scheme 11 Application of chiral spiro diphosphine ligand SDPO

近年来,手性螺环配体有了新的进展。2018年,Nagorny等<sup>[26]</sup>为了解决合成 SPINOL 必须使用昂贵且在商业上无法大规模获得的磷酸的问题,设计合成了具有  $C_2$  对称性的手性螺环双膦配

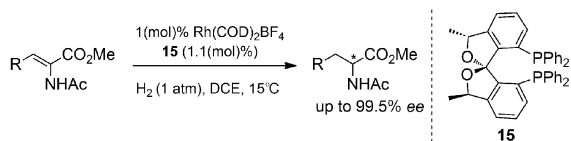
体 SPIRAP (**14**), ( $S,S,S$ )-SPIRAP 的结构与 ( $S$ )-SDP 十分接近。该配体在铱催化的甲基化肉桂醇和 2-苯基吡啶的氢芳基化中,取得了高达 95%  $ee$  的对映选择性(图式 12)。



图式 12 手性螺环双膦配体 SPIRAP 的应用

Scheme 12 Application of spiro diphosphine ligand SPIRAP

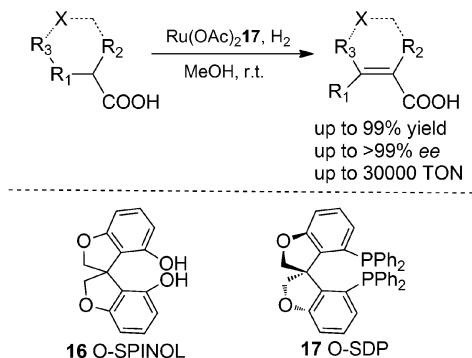
2018 年, Huang 等<sup>[27]</sup>完成了手性螺缩酮双膦配体 **15** 的合成, 并将该双膦配体成功地应用于铑催化的脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应, 其产物的对映选择性高达 99.5% ee (图式 13), 为 SDP 以及其他手性双膦配体提供了一种容易获得的替代品。



图式 13 手性螺缩酮双膦配体的应用

Scheme 13 Application of chiral spiroketone diphosphine ligand

2018 年, Zhang 等<sup>[28]</sup>开发了一类结构新型的氧杂螺环二酚骨架 O-SPINOL (**16**)。通过单晶结构的比对, 他们发现 O-SPINOL 与其他螺环二酚相比, 两个酚氧原子之间的间距较大 (4.822 Å)。2020 年, 受此启发, Zhang 等<sup>[29]</sup>以手性氧杂螺环二酚 O-SPINOL 为起始原料, 高效地合成了一类结构新颖独特的氧杂螺环双膦配体 O-SDP (**17**)。该配体在钌催化的  $\alpha, \beta$ -不饱和羧酸的不对称氢化中, 取得了高达 99% 的产率和 99% ee 对映选择性 (图式 14), 可应用于重大药物沙库必曲和青蒿素的关键中间体的不对称合成。



图式 14 氧杂螺环双膦配体 O-SDP 的应用

Scheme 14 Application of oxyspiro ring bisphosphine ligand O-SDP

通过以上分析可知, Zhou 等受到美国化学家 Birman 合成 SPINOL 的启发后, 借助在螺 [4.4] 壬

烷骨架上引入苯并环的方法, 使其结构成为螺二氢茛苕骨架, 减少 1,6-二取代螺 [4.4] 壬烷骨架上的手性中心。因此, 螺二氢茛苕骨架具有  $C_2$  对称性, 刚性强, 且具有稳定性高、易于修饰和改造等特点。经过多年来的实验尝试, 通过对螺环结构的巧妙设计和改造, 研究者合成了 SDP、SFDP 和 SDPO 等基于螺二氢茛苕骨架的双膦配体, 系统地发展了相关配体和催化剂的设计方法, 推动了不对称催化领域的快速发展。手性螺二氢茛苕配体及其催化剂被认为是为数不多的“优势手性配体和催化剂”, 并在手性药物的合成及工业化生产中取得了极大的突破。尽管 SDP 配体在不对称催化方面非常成功, 但昂贵的价格阻碍了其广泛应用。为了解决这个问题, 化学家们陆续合成了其他螺环骨架配体, 例如 SPIRAP、O-SDP 等。

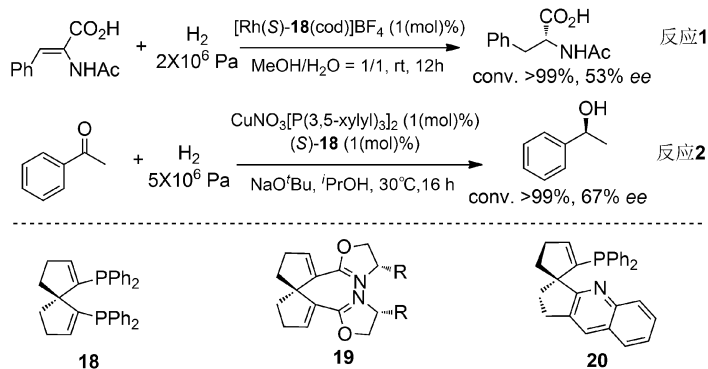
### 1.3 具有螺壬二烯骨架的手性双膦配体

2009 年, Ding 等<sup>[16]</sup>将螺 [4.4] 壬烷骨架结构改造成螺 [4.4]-1,6-壬二烯结构, 首次设计合成了刚性且螺环骨架上只有一个轴手性的手性螺环磷-噁唑啉配体 SpinPHOX (**10**)。随后, 他们进一步拓展了基于螺 [4.4]-1,6-壬二烯骨架的手性配体, 设计合成了基于螺 [4.4]-1,6-壬二烯骨架的手性双膦配体 **18**<sup>[30]</sup>、双氮配体 **19**<sup>[31]</sup> 及膦氮配体 **20**<sup>[32]</sup> (图式 15)。基于螺 [4.4]-1,6-壬二烯骨架的双膦配体以 53% 的 ee 值实现了 Rh(I) 络合物在  $\alpha$ -乙酰氨基肉桂酸的氢化反应<sup>[30]</sup> (图式 15, 反应 1), 以及 67% 的 ee 值实现了 Cu(I) 介导的苯乙酮的不对称氢化反应<sup>[30]</sup> (图式 15, 反应 2)。

Ding 等通过在螺 [4.4] 壬烷骨架上引入双键, 降低螺 [4.4] 壬烷骨架上的手性中心, 使之成为单一手性的螺 [4.4]-1,6-壬二烯骨架, 设计合成了一系列具有螺 [4.4]-1,6-壬二烯骨架的手性螺环 SpinPHOX、双膦、双氮以及膦氮配体等, 它们在金属铑和铜催化的脱氢氨基酸和简单酮的不对称氢化反应中表现出较高的催化活性和较好的对映选择性。总之, 螺二氢茛苕骨架和螺 [4.4]-1,6-壬二烯骨架都是化学家为了解决螺 [4.4] 壬烷骨架多手性问题而提出的两种不同解决方案。

### 1.4 具有螺二色烷骨架的手性双膦配体

2003 年, van Leeuwen 等<sup>[33]</sup>以对甲苯酚为原料设计合成了第一个具有螺二色烷骨架的手性双膦配体 SPANphos (**21**)。但是, 由于制备 SPANphos 的光学异构体十分困难, 影响了这类螺环骨架配体的发展及应用。直至 2012 年, 他们

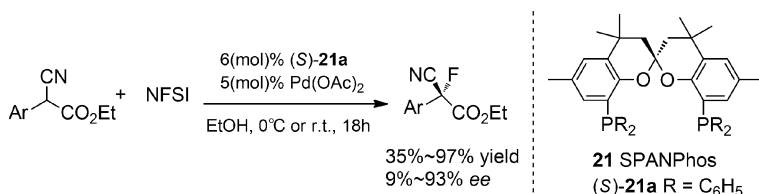


图式 15 其他具有螺壬二烯骨架的手性螺环配体

Scheme 15 Other chiral spiro ligands with spirononadiene skeleton

才通过手性柱分离的方法获得单一异构体,并应用到钯催化  $\alpha$ -氰基苯乙酸乙酯的不对称氟化

反应中,取得了 93% ee 的对映选择性<sup>[34]</sup>(图式 16)。



图式 16 具有螺二色烷骨架的手性螺环双膦配体 SPANPhos 的应用

Scheme 16 Application of chiral spiro diphosphine ligand SPANPhos with spirobichroman skeleton

2012 年,由于受到 van Leeuwen 等发展的具有螺二色烷骨架的手性双膦配体 SPANphos 的启发,Wang 等<sup>[35,36]</sup>基于他们发展的  $\alpha, \alpha'$ -二-(2-羟基芳亚甲基)环酮的不对称催化氢化/缩酮化反应构筑手性 2,2'-螺二色烷结构,设计合成了另一种基于螺二色烷骨架的双膦配体 SKP (**22**)。SKP 配体的钯催化剂 Pd-( $R_a$ ,  $RR$ )-**22b** 可以应用于 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 加成物的不对称烯丙基胺化反应,具有很高的催化活性和对映选择性<sup>[37]</sup>。反应的收率达 67%~96%,转化数可达 4750,对映选择性达 91% ee~97% ee(图式 17,反应 1)。该不对称烯丙基胺化反应具有重要应用价值,手性烯丙胺化合物进一步被转化为  $\beta$ -内酰胺且手性完全保持,已经成功应用于降胆固醇药物依折麦布(ezetimibe)的合成。此外,这类手性内酰胺类化合物被发现具有抗肿瘤活性,可抑制癌细胞微管蛋白聚集和增殖,其  $C_4$  位绝对构型对其抗增殖活性具有重要影响<sup>[38]</sup>。Wang 等通过机理研究发现 SKP 配体在催化过程中既起到作为配体调控金属催化的作用,又起到有机小分子催化的作用,这也是首次发现双膦配体在金属催化反应中具有“双功能”作用<sup>[39]</sup>。目前,SKP 配体已被国际知名化学试剂公司 Stream 和大赛璐公司

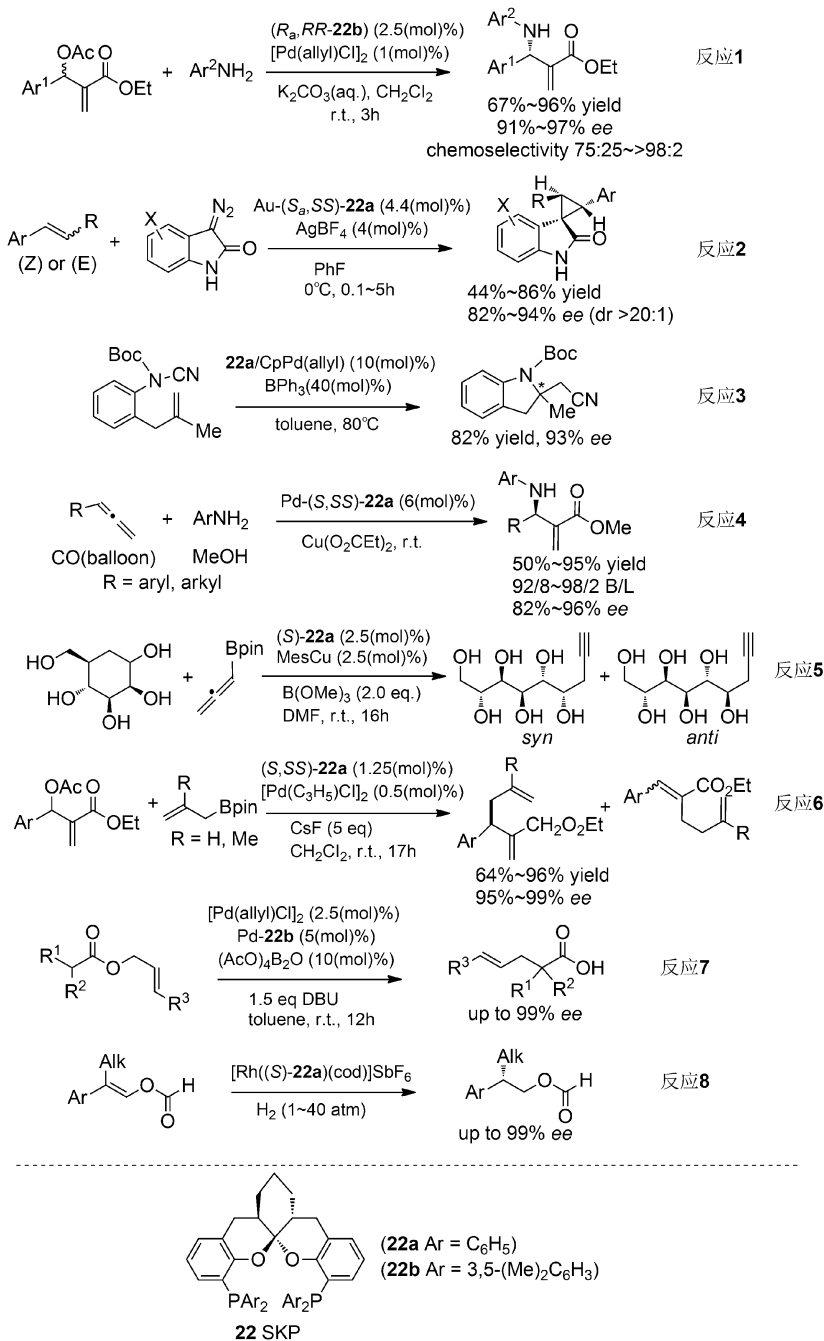
收录和销售。

SKP 配体也适用于其他过渡金属催化的不对称反应。2013 年,Cao 等<sup>[40]</sup>利用 SKP 配体的金催化剂 Au-( $S_a$ ,  $SS$ )-**22a** 实现了首例金催化的重氮化合物与烯烃的高选择性环丙烷化反应,即 3-重氮氧化吡啶与多取代烯烃构建手性螺氧化吡啶环丙烷的反应(图式 17,反应 2)。该反应的收率为 44%~86%,非对映选择性( $dr > 20:1$ ),对映选择性最高达 94% ee。反应底物范围很广,不论单取代、1,1-双取代、1,2-顺式或反式烯烃以及三取代烯烃的反应,都能取得优异的非对映和对映选择性。

SKP 配体也被成功用于一些其他类型的钯催化的不对称反应。2014 年,Nakao 等<sup>[41]</sup>将 Pd/SKP **22a** 催化剂用于烯烃的分子内不对称胺氧化反应中,反应能够以 82% 的收率和 93% ee 的对映选择性得到目标产物,实现了分子内不对称氨基氧化反应(图式 17,反应 3)。

2015 年,Liu 等<sup>[42]</sup>利用催化剂 Pd/SKP **22a** 催化末端联烯不对称双功能化反应,成功实现了温和条件下的单取代联烯、甲醇、CO 和芳胺的四组分反应(图式 17,反应 4)。以最高达 95% 的高收率、最高达 96% ee 的优秀对映选择性和高区





图式 17 具有螺二色烷骨架的手性螺环双膦配体 SKP 的应用

Scheme 17 Application of chiral spiro diphosphine ligand SKP with spirobichroman skeleton

域选择性(92 : 8), 获得手性  $\alpha$ -亚甲基- $\beta$ -芳氨基的羧酸衍生物, 这也是首例高区域和高立体选择性的联烯烷氧羰基胺化反应。

2016 年, Kanai 等<sup>[43]</sup>应用 SKP **22a** 配体在 Cu(I) 催化的联烯硼酸酯对多种不含保护基醛糖的端基炔丙基化反应中, 是取得高产率和高非对映选择性的关键因素。此外, 通过使用 SKP 配体的一对对映异构体, 可以选择性地得到 *syn*-或者 *anti*-炔丙基化产物(图式 17, 反应

5)。该方法也被成功用于唾液酸(如 KDN) 的克级规模制备。由于唾液酸参与人类的诸多生理或病理过程, 与人类的健康和疾病密切相关, 因此实现对这类化合物的快速高效的合成, 其重要性不言而喻。

通常情况下, MBH 加成物与烯丙基亲核试剂的偶联反应以线型产物为主。2017 年, Wang 等<sup>[44]</sup>将亲核试剂换成烯丙基频哪醇酯, 利用 Pd/SKP **22a** 催化剂的协同催化模式, 首次实现了

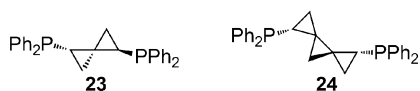
MBH加合物与烯丙基硼酸酯的不对称支链型烯丙基-烯丙基偶联反应,收率达64%~97%,对映选择性达95%~99% *ee*,以及优异的区域选择性(94:6),得到手性1,5-二烯化合物(图式17,反应6)。该方法也被成功应用于抗抑郁药物帕罗西汀(paroxetine)的不对称合成。

2018年,Kanai等<sup>[45]</sup>使用Pd/SKP **22a**催化剂开发了一种Pd/B协同催化不对称合成手性季碳 $\alpha$ -烯丙基羧酸化合物的方法。在反应中, $\pi$ -烯丙基钯作为亲电试剂,硼催化烯醇化羧酸作为亲核试剂,两种活性中间体发生分子内迁移形成手性 $\alpha$ -碳-烯丙基羧酸。两种不同配体在反应体系中能够同时发挥优秀的手性控制作用(图式17,反应7)。

2018年,Liu等<sup>[46]</sup>利用SKP配体的铑催化剂首次实现了 $\beta,\beta$ -二取代烯醇酯的高对映选择性不对称氢化反应,为合成 $\beta,\beta$ -双取代手性伯醇提供了新方法,可用于相关生物活性分子的制备(图式17,反应8)。此外,他们发现氢化产物的对映选择性与所采用的手性双膦配体的螯合角紧密相关,具有较大螯合角的手性双膦配体在该反应中的效果较好,而SKP表现最为优异。

Ding等采用铱催化的不对称氢化-缩酮化策略,首次实现了芳香螺缩酮化合物的催化不对称合成,并成功地应用于螺二色烷骨架的手性双膦配体SKP的合成中。但是,该方法则是通过不对称催化的方式直接构建了手性配体的骨架,解决了螺[4.4]壬烷骨架的多手性问题。

除了以上介绍的几种常见骨架类型的手性螺环双膦配体外,其他骨架类型的手性螺环双膦配体也有研究。例如,2012年,de Meijere等<sup>[47]</sup>发展了具有螺[2.2]戊烷和二螺[2.0.2.1]庚烷骨架的手性螺环双膦配体**23**和**24**(图式18),并将其应用于钯催化丙二酸甲酯对乙酸烯丙基酯的不对称烯丙基取代反应,但只得到了中等程度的对映选择性(78% *ee*)。



图式 18 具有其他骨架的手性螺环双膦配体

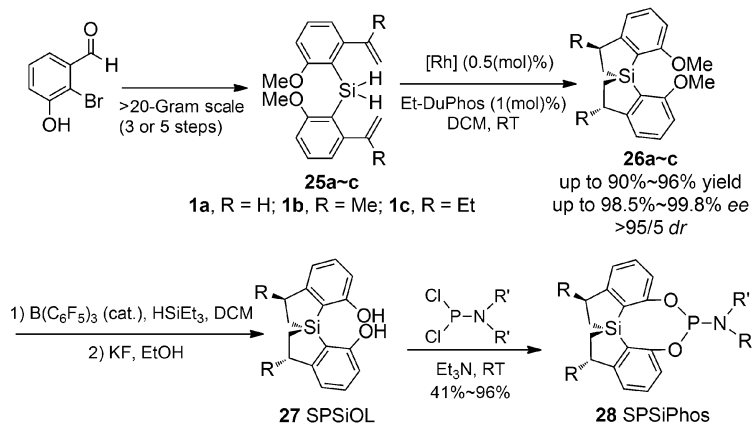
Scheme 18 Chiral spiro diphosphine ligand with other skeletons

## 2 基于硅中心的手性螺环双膦配体

手性螺环配体骨架新进展的研究主要集中于发展高效的合成方法构建该类优势手性骨架,或者发展其氧杂类似物。然而,碳中心的螺环骨架,其结构类似性高,催化活性相当,且其改造空间相对有限。与碳相比,硅的原子半径更大( $\text{Si vs C}$ : 111 pm vs 67 pm),碳硅键键长更长( $\text{C-Si vs C-C}$ : 1.87 Å vs 1.53 Å),硅螺环的垂直构像可能展现出相比于碳中心的螺二氢茛骨架更优的金属配位模式,这些独特的性质为开发新的配体和催化剂提供了巨大的机会<sup>[48]</sup>。

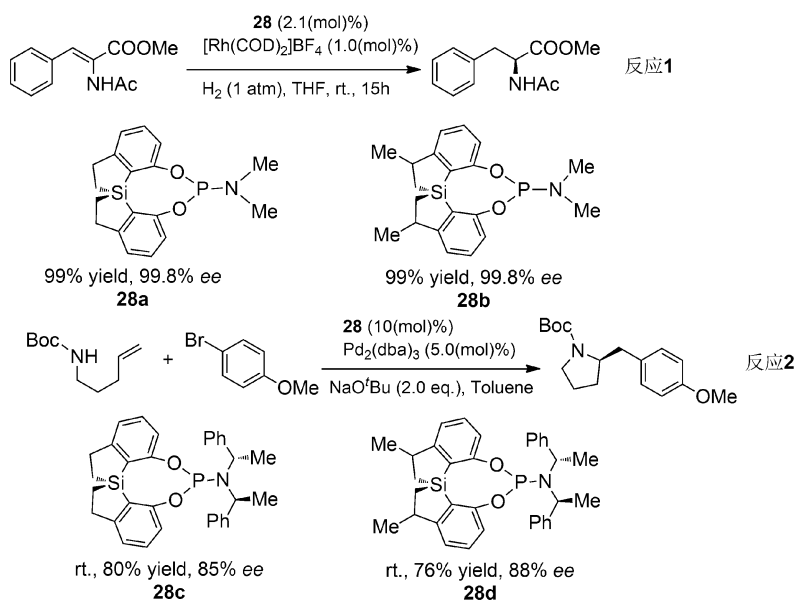
2020年,Wang等借助日本化学家Takai合成螺手性硅烷的反应条件,发展了一类合成手性硅中心螺环(螺二氢茛并噻咯)骨架的方法。利用铑催化分子内双氢硅化反应,以(*R,R*)-Et-DuPhos或(*R*)-QuinoxP作为手性配体,完成了该手性骨架衍生的关键配体平台分子手性螺二氢茛并噻咯二酚SPSiOL(**27**)的合成,可以取得99%的优异产率和高达99% *ee*的对映选择性<sup>[49]</sup>(图式19)。通过X-ray单晶结构比较发现,硅中心螺环二酚SPSiOL与碳中心螺环二酚SPINOL相比,SPSiOL两个苯环之间有更大的二面角(92.2° vs 64.2°),O—O距离更远(5.155 Å vs 3.439 Å)。鉴于两者结构上的显著差异可能产生不同的反应性质和手性诱导能力,2020年,Wang等<sup>[50]</sup>从对映纯SPSiOL出发,进一步合成了一系列基于螺二氢茛并噻咯骨架的手性亚磷酰胺配体SPSiPhos(**28**)(图式19)。初步研究表明,SPSiPhos在铑催化的不对称氢化反应和钯催化的分子内胺芳基化反应中都展现出优秀的手性诱导能力(图式20,反应1和反应2),证实了螺二氢茛并噻咯骨架在不对称催化中的潜力。相较于碳中心的单齿螺亚磷酰胺配体,硅中心的螺亚磷酰胺配体表现出更高的反应活性和更佳的立体选择性。这是首次提出使用硅螺环作为手性骨架设计手性配体和催化剂,为进一步研究手性硅螺环结构在不对称催化中的应用奠定了基础。

之后,Wang等<sup>[51]</sup>受到合成SPSiOL的启发,通过利用2-溴-3-甲氧基苯酚直接一步制备2-溴-3-苯氧基苯甲醚,进一步合成了SPOSiOL(**29**)及其衍生的手性配体(图式21)。手性单齿磷酰胺配体已被证明是过渡金属催化中用途广泛的手性配体<sup>[52]</sup>。因此,他们又利用光纯SPOSiOL以



图式 19 SPSiOL 和 SPSiPhos 的合成

Scheme 19 Synthesis of SPSiOL and SPSiPhos



图式 20 SPSiPhos 的应用

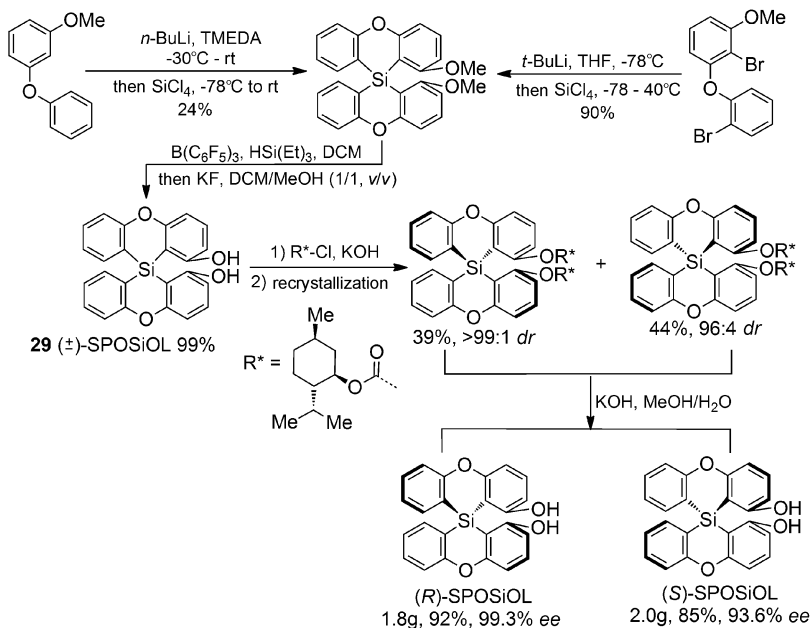
Scheme 20 Application of SPSiPhos

73%的收率合成了基于 SPSiOL 的双齿亚磷酸盐配体 (**30**) (图式 22)。

2023 年 2 月, Wang 等<sup>[53]</sup>合成了基于 SPSiOL 的双亚磷酸酯配体 SPSiPO (**31**), 它可以很容易地由对映纯 SPSiOL 一步合成, 反应产率为 39%~63% (图式 23, 反应 1)。值得注意的是, SPSiPO 配体具有控制 1,1-二取代烯硅氢化反应的化学区域和对映选择性的能力, 提供具有叔碳立体中心的支链烯丙基硅烷, 产率高达 99%, 对映选择性高达 96% ee。他们首次实现了镍催化的 1,1-二取代联烯的不对称硅氢化反应, 以高效率 and 100% 原子经济性, 以高度的化学、区域和对映选择性, 合成了具有叔碳立体中心的手性烯丙基硅烷 (图式 23, 反应 2)。

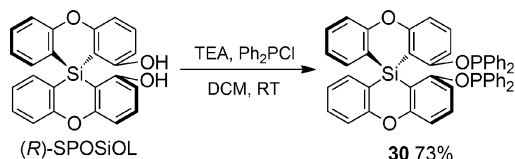
2023 年, Wang 等<sup>[54]</sup>再次基于对映纯 SPSiOL, 三步反应制备双膦配体 SPSiP (**32**)。初步研究发现, SPSiP 配体二面角较大 ( $88.2^\circ$ ), P—M—P 咬入角较大 ( $102.7^\circ$ ), P—P 距离较长 ( $5.104 \text{ \AA}$ ), 在过渡金属催化的不对称反应中可能具有不同的催化性能 (图式 18)。该团队也研究了 SPSiP 配体在铑催化的不对称串联硅氢化反应和钯催化的不对称烯丙基烷基化反应中的催化性能 (图式 24, 反应 1 和反应 2)。

2020 年, Wang 等尝试将硅原子引入螺环骨架中, 替代碳中心的螺环骨架, 发展了一类合成硅中心的螺二氢茛骨架的方法, 合成了 SPSiOL、SPSiPhos、SPOSiOL、SPSiPO 以及 SPSiP 等基于硅中心的螺环配体, 并探讨了硅中心螺环骨架在不



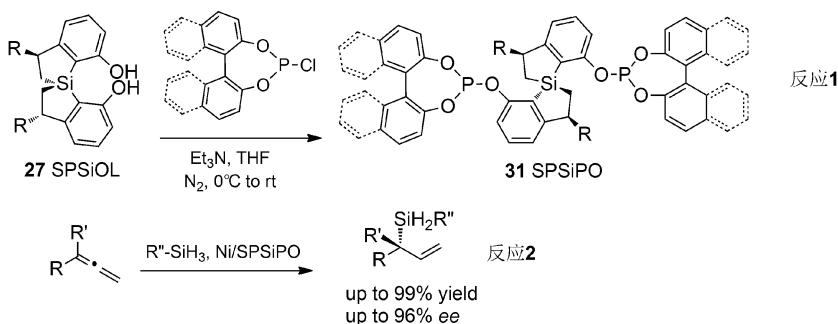
图式 21 SPSiOL 的合成

Scheme 21 Application of SPSiOL



图式 22 基于 SPSiOL 的双齿亚膦酸盐配体

Scheme 22 Didentate phosphonite ligand based on SPSiOL



图式 23 SPSiPO 的合成与应用

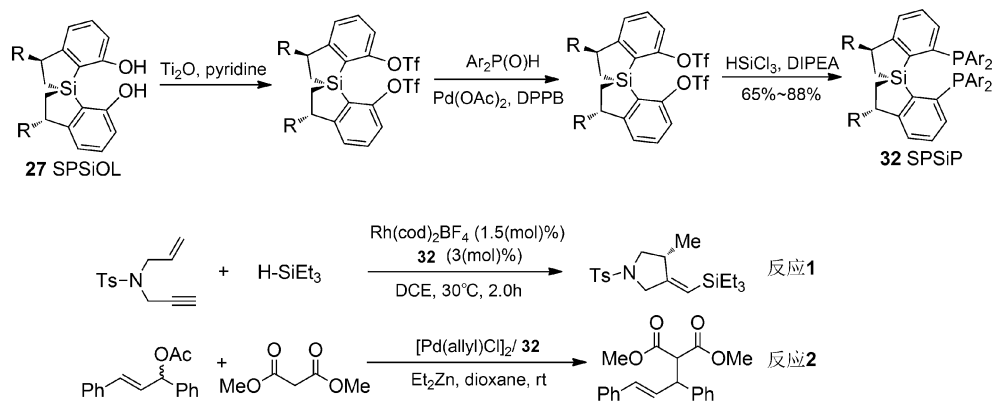
Scheme 23 Synthesis and application of SPSiPO

### 3 结语

20 世纪 90 年代,手性螺环配体首次用于不对称催化反应。人们发现具有  $\text{C}_2$ -对称性的手性螺环配体,具有恰当的刚性和柔性,特别是扭曲的分子骨架有助于空间的立体选择性,使含有螺环的手性配体和金属配位后具有高对映选择性和对各种反应的适应性<sup>[1]</sup>,是一类合乎设想的手性配体。纵观手性螺环双膦配体的发展历程,可知基

对称催化反应中的优势。相信未来,研究者会设计更多基于新的杂原子(硅、锗等)中心螺环配体骨架,开发新的不对称方法来构建基于杂原子中心螺环骨架,制备各种类型的杂原子中心螺环配体和催化剂,并进一步研究它们在有机合成中结构与功能的关系。

于碳中心的手性螺环双膦配体的发展经历了螺[4.4]壬烷骨架、螺二氢茛骨架、螺[4.4]壬二烯骨架以及螺二色烷骨架等四个阶段,手性螺环双膦配体也由螺碳中心骨架向螺硅中心骨架发展。手性螺环双膦配体,在钯、铜、金、铑等众多金属催化的不对称反应中,表现出优异的催化活性和对映选择性,使得原本难以控制对映选择性的不对称催化反应变得可能,实现了多种具有挑战性的不对称转化。



图式 24 SPSiP 的合成与应用

Scheme 24 Synthesis and application of SPSiP

我国有机化学家在推动手性螺环配体的设计合成与应用上做出了十分重要的贡献,同时手性螺环配体的兴起也极大地推动了不对称合成化学的发展。未来,手性螺环配体的设计将会朝着简单、高效且通用的方向发展,越来越多的手性螺环配体将被应用于手性天然产物、手性药物和手性材料的工业应用中。

## 参 考 文 献

- [1] 张占辉. 有机化学, 2005(04): 355~363.
- [2] Ding K, Han Z, Wang Z. Chem. Asian J., 2009, 4(1): 32~41.
- [3] 谢建华, 周其林. 化学学报, 2014, 72(07): 778~797.
- [4] Srivastava N, Mital A, Kumar A. Chem. Commun., 1992(6): 493~494.
- [5] Nieman J A, Keay B A. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7(12): 3521~3526.
- [6] Chan A S C, Hu W, Pai C C, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119(40): 9570~9571.
- [7] Hu W, Yan M, Lau C P, et al. Tetrahed. Lett., 1999, 40(5): 973~976.
- [8] Zhu G, Cao P, Jiang Q, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119(7): 1799~1800.
- [9] Jiang Y, Xue S, Li Z, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9(18): 3185~3189.
- [10] Jiang Y, Xue S, Yu K, et al. J. Organometal. Chem., 1999, 586(2): 159~165.
- [11] Lin C W, Lin C C, Lam L F L, et al. Tetrahed. Lett., 2004, 45(39): 7379~7381.
- [12] Guo Z, Guan X, Chen Z. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17(3): 468~473.
- [13] Benoit W L, Parvez M, Keay B A. Tetrahedron: Asymmetry, 2009, 20(1): 69~77.
- [14] Birman V B, Rheingold A L, Lam K C. Tetrahedron: Asymmetry, 1999, 10(1): 125~131.
- [15] Xie J H, Wang L X, Fu Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125(15): 4404~4405.
- [16] Han Z, Wang Z, Zhang X, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48(29): 5345~5349.
- [17] Xie J H, Duan H F, Fan B M, et al. Adv. Synth. Catal., 2004, 346(6): 625~632.
- [18] Fan B M, Xie J H, Li S, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46(8): 1275~1277.
- [19] Ohkuma T, Ooka H, J. Am. Chem. Soc., 1995, 117(9): 2675~2676.
- [20] Zhou Z T, Xie J H, Zhou Q L. Adv. Synth. Catal., 2009, 351(3): 363~366.
- [21] Liu S, Xie J H, Wang L X, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46(39): 7506~7508.
- [22] Xie J H, Liu S, Kong W L, et al. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131(12): 4222~4223.
- [23] Liu C, Xie J H, Li Y L, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52(2): 593~596.
- [24] Cheng X, Zhang Q, Xie J H, et al. Angew. Chem., 2005, 117(7): 1142~1145.
- [25] Tang W J, Zhu S F, Xu L J, et al. Chem. Commun., 2007(6): 613~615.
- [26] Argüelles A J, Sun S, Budaitis B G, et al. Angew. Chem., 2018, 130(19): 5423~5427.
- [27] Huang J, Hong M, Wang C C, et al. J. Org. Chem., 2018, 83(20): 12838~12846.
- [28] Chen G Q, Lin B J, Huang J M, et al. J. Am. Chem. Soc., 2018, 140(26): 8064~8068.
- [29] Chen G Q, Huang J M, Lin B J, et al. CCS Chem., 2020, 2(6): 468~477.
- [30] 韩召斌, 王正, 张绪穆, 等. 中国科学: 化学, 2010, 40(07): 950~955.
- [31] Han Z B, Wang Z, Zhang X M, et al. Chin. Sci. Bull., 2010, 55(25): 2840~2846.
- [32] Han Z, Wang Z, Zhang X, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2010, 21(11-12): 1529~1533.
- [33] Freixa Z, Beentjes M S, Batema G D, et al. Angew. Chem., 2003, 115(11): 1322~1325.

- 2016, 62: 82~89.
- [14] 王培远, 李雁楠, 李韶丹, 等. 轻工学报, 2017, 32(05): 24~31.
- [15] 肖业鹏, 纪红兵, 任清刚, 等. 中国: CN111269431A, 2020-06-12.
- [16] 欧阳静. 铜、钴、镍氧化物纳米材料的合成及其性能研究. 中南大学硕士学位论文, 2006.
- [17] 奚红霞, 余仪, 段崇雄, 等. 中国: CN112250877A, 2021.
- [18] Yang X B, Chen J, Chen Y Q, et al. Nano-Micro. Lett., 2018, 10: 15.
- [19] Wan J W, Liu D, Xiao H, et al. Chem. Commun., 2020, 56: 4316~4319.
- [20] Zheng W R, Liu M J, Lee L Y S. ACS Catal., 2020, 10: 81~92.
- [21] Zhao Y, Xing S H, Meng X Y, et al. Nanoscale, 2019, 11: 9319~9326.
- [22] Du Y S, Cheng G Z, Luo W. Nanoscale, 2017, 9: 6821~6825.
- [23] Zha Q Q, Xu W Y, Li X L, et al. Dalton. Transac., 2019, 48: 12127~12136.
- [24] Dilpazir S, Liu R J, Yuan M L, et al. J. Mater. Chem. A, 2020, 8: 10865~10874.
- [25] Zhao C X, Li B Q, Zhao M, et al. Energy Environ. Sci., 2020, 13: 1711~1716.
- [26] Liu X W, Ni Z Y, He Y, et al. New J. Chem., 2019, 43: 8711~8721.
- [27] Wen H, Zhang S Q, Yu T, et al. Nanoscale, 2021, 13: 12058~12087.
- [28] Qian L H, Dong W W, Li H B, et al. Int. J. Hydrogen Energy, 2022, 8820~8828.
- [29] Zheng Y J, Zhang L, Huang H L, et al. Int. J. Hydrogen Energy, 2019, 44: 27465~27471.
- [30] He B, Wang X C, Xia L X, et al. ChemSusChem., 2020, 13: 5239~5247.
- [31] Lin C, Wang P Y, Jin H H, et al. Dalton. Transac., 2019, 48: 16555~16561.
- [32] Zhang S L, Guan B Y, Lu X F, et al. Adv. Mater., 2020, 32: 2002235.
- [33] Xu K, Sun Y Q, Sun Y M, et al. ACS. Energy Lett., 2018, 3: 2750~2756.
- [34] Sun Y Q, Xu K, Wei Z X, et al. Adv. Mater., 2018, 30: 1802121.
- [35] 杨文杰. ZIF-67 衍生材料的合成及其全解水电催化性能的研究. 江西理工大学硕士学位论文, 2022.
- [36] Lai W H, Zhang L F, Hua W B, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2019, 58: 11868~11873.
- [37] Xun S H, Xu Y, He J J, et al. J. Alloy. Compd., 2019, 806: 1097~1104.
- [38] Li J T, Du G Q, Cheng X, et al. Chin. J. Catal., 2018, 39: 982~987.
- [39] He D H, Wu X L, Liu W, et al. Chin. Chem. Lett., 2019, 30: 229~233.
- [40] Li S W, Peng S J, Huang L S, et al. ACS. Appl. Mater. Interf., 2016, 8, 20534~20539.
- [41] Wang X, Huang X K, Gao W B, et al. J. Mater. Chem. A, 2018, 6: 3684~3691.

(上接第 202 页)

- [34] Jacquet O, Clément N D, Blanco C, et al. Eur. J. Org. Chem., 2012, 2012(25): 4844~4852.
- [35] Wang X, Han Z, Wang Z, et al. Angew. Chem., 2012, 124(4): 960~964.
- [36] Wang X, Guo P, Wang X, et al. Adv. Synth. Catal., 2013, 355(14-15): 2900~2907.
- [37] Wang X, Meng F, Wang Y, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51(37): 9276~9282.
- [38] Zhou P, Liu Y, Zhou L, et al. J. Med. Chem., 2016, 59(22): 10329~10334.
- [39] Wang X, Guo P, Han Z, et al. J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(1): 405~411.
- [40] Cao Z Y, Wang X, Tan C, et al. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135(22): 8197~8200.
- [41] Miyazaki Y, Ohta N, Semba K, et al. J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(10): 3732~3735.
- [42] Liu J, Han Z, Wang X, et al. J. Am. Chem. Soc., 2015, 137(49): 15346~15349.
- [43] Wei X F, Shimizu Y, Kanai M. ACS Central Sci., 2016, 2(1): 21~26.
- [44] Wang X, Wang X, Han Z, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56(4): 1116~1119.
- [45] Fujita T, Yamamoto T, Morita Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 2018, 140(18): 5899~5903.
- [46] Liu C, Yuan J, Zhang J, et al. Org. Lett., 2018, 20(1): 108~111.
- [47] Khlebnikov, Alexander F., et al. Eur. J. Org. Chem., 2012: 1530~1545.
- [48] Oestreich M. Chem. Eur. J., 2006, 12(1): 30~37.
- [49] Chen H C, Chang X. Chin. J. Chem., 2020, 38(10): 1203~1204.
- [50] Chang X, Ma P L, Chen H C, et al. Angew. Chem., 2020, 132(23): 9022~9025.
- [51] Yang L, Xu W Q, Liu T, et al. Chem. Commun., 2021, 57(98): 13365~13368.
- [52] Teichert J F, Feringa B L. Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49(14): 2486~2528.
- [53] Liu T, Mao X R, Song S, et al. Angew. Chem., 2023, 135(11): e202216878.
- [54] Li H, Zhao P G, Wang C Y, et al. Org. Lett., 2023(25): 3859~3863.